

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 135

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE QUELQUES
ACIDES PHÉNYLARSINIQUES BROMÉS

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 22 mai 1929

PAR

Yvon DREYFUSS

Pharmacien Lieutenant

Né à AUMAË (Algérie), le 11 Novembre 1903



LYON
IMPRIMERIES REUNIES

Rue Rachais, 33-35

—
1929

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE QUELQUES
ACIDES PHÉNYLARSINIQUES BROMÉS

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 135

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE QUELQUES
ACIDES PHÉNYLARSINIQUES BROMÉS

THÈSE
POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 22 mai 1929

PAR

Yvon DREYFUSS

Pharmacien Lieutenant

Né à AUMAË (Algérie), le 11 Novembre 1903



LYON
IMPRIMERIES REUNIES
Rue Rachais, 33-35

—
1929

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.	M. H. HUGOUNENQ.
Doyen.	M. J. LÉPINE.
Assesseur	M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, BARD, LANNOIS.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales.		PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements	}	TIXIER.
Clinique ophtalmologique.		BÉRARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique		ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.		NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.		LÉPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.		MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires		VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie		COLLET.
Physique biologique, radiologie et physiothérapie		ROCHET.
Chimie biologique et médicale		NOVÉ-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie		CLUZET.
Matière médicale et Botanique		HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.		MOREL.
Anatomie.		BRETIN.
Histologie		GUIART.
Physiologie.		LATARJET.
Pathologie interne		POLICARD.
Pathologie et Thérapeutique générale		DOYON.
Anatomie pathologique.		FROMENT.
Chirurgie opératoire		CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.		FAVRE.
Médecine légale		PATEL.
Hygiène.		ARLOING (F.).
Thérapeutique, hydrologie et climatologie		ETIENNE MARTIN.
Pharmacologie.		COURMONT (P.).
Hydrologie thérapeutique et climatologie		SAVY.
		LEULIER.
		PIÉRY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS.
— — — Propédeutique de gynécologie.	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale.	BARRAL.
— — — Urologie	GAYET.

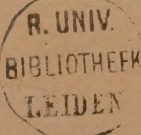
CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie.	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN.	ROUBIER.	CHALIER (André).	DEVIC.
TRILLAT.	BONNET.	CHALIER (Joseph).	GABRIELLE.
SARVONAT.	RHENTER.	NOEL.	MANCEAU.
FLORENCE (G.).	MAZEL.	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph).
ROCHAIX.	SANTY.	DUMAS.	ROCHET (Ph.).
CORDIER. (V.).	DUNET.	DUFOURT.	WERTHEIMER.
			GATÉ.

M. BAYLE, Secrétaire.



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : M. le Professeur LEULIER
 Assesseurs : MM. les Professeurs MOREL et BRETIN
 Professeur agrégé : MANCEAU

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE INOUBLIABLE DE MA FEMME,

Ravie à notre affection au lendemain
de notre mariage, elle avait désiré que
je fasse une thèse.

Que ce modeste travail soit un témoignage
bien faible de ma fidélité à son souvenir.

A MON PÈRE,

Travail, honnêteté furent ses seuls égides,
sa vie sera pour moi l'exemple du
devoir.

Je lui dédie ce travail en gage de mon
infinie reconnaissance.

A MA MÈRE,

Sa seule joie : Ses enfants.

Son amour maternel nous entourait d'une
tendre délicatesse dans une complète
abnégation.

Je suis heureux, ici, de lui dire ma filiale
affection.

A MES BEAUX-PARENTS,
MADAME ET MONSIEUR GEORGES BLUM,

Auprès d'eux, j'ai trouvé un refuge dans
l'inexorable adversité.

Que l'énergie de mon beau-père, la sensibilité exquise de ma belle-mère me soient toujours présentes à l'esprit et au cœur.

Je leur dédie ce travail, modeste témoignage de mon amour filial et de ma gratitude.

A MON FRÈRE, LE MÉDECIN CAPITAINE R. DREYFUSS,
ET A MA BELLE-SŒUR,

En gage de fraternel dévouement.

A MA TANTE, A MA COUSINE,

Bien affectueusement.

A MES BELLES-SŒURS, A MON BEAU-FRÈRE,

Ma vive affection leur est, pour toujours acquise.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEULIER,
Chevalier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL,
Chevalier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRETIN,
Chevalier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MANCEAU,
Chevalier de la Légion d'honneur

A TOUS MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE,

Hommage respectueux.

AVANT - PROPOS

Avant d'exposer ce travail à nos Maîtres, il est un bien agréable devoir à remplir.

En des circonstances pénibles, M. le Professeur LEULIER s'est montré pour nous d'une sollicitude extrême. Nous ayant admis dans son laboratoire, il fut pour nous, non seulement un Maître respecté, plein de patience et prodigue de conseils éclairés, mais il a bien voulu nous honorer de sa sympathie.

Sa persévérance et sa probité scientifique sont pour nous un exemple.

Que ce Maître veuille bien accepter l'assurance de notre reconnaissance et de notre dévouée affection.

M. le Professeur MOREL, dont nous avons suivi avec profit l'enseignement à la Faculté, et qui nous a fait le grand honneur de faire partie de notre Jury, nous a confié la matière première nécessaire à notre travail.

Qu'il veuille accepter ici, l'hommage de notre gratitude.

Nous remercions bien sincèrement M. le Professeur BRETIN qui a bien voulu accepter d'être parmi nos Juges.

Qu'il veuille bien recevoir l'hommage de notre reconnaissance émue.

Que M. le Professeur MANCEAU veuille bien accepter l'assurance de notre sincère affection.

Il nous témoigna, de longue date, une amitié toujours vivace.

De son enseignement éclairé, de sa conception nuancée de la vie, nous avons retiré le plus grand profit. Il encouragea nos efforts.

Notre profonde reconnaissance lui est acquise.

Nous n'aurions garde, avant de clore cet avant-propos, d'oublier le personnel du laboratoire de chimie de l'Hôpital Desgenettes auprès duquel nous avons rencontré la plus gracieuse des collaborations.

INTRODUCTION

Les méthodes d'halogénéation qu'emploie la chimie organique sont nombreuses et parfois peu maniables. Les modes de bromuration peuvent se ramener à trois grands groupes. Dans ses « Méthodes de la chimie organique » WEIL (1) en donne l'exposé :

A) Bromuration par le Brome libre sans catalyseur ;

B) Bromuration par le Brome libre en présence de catalyseurs ;

C) Bromuration par les dérivés Bromés.

Bromuration par le Brome liquide sans catalyseur. — Les Bromurations par le Brome libre s'effectuent soit en fixant du Brome sur les composés non saturés, soit en substituant un atome d'hydrogène ou un atome d'iode.

a) Bromuration par le Brome liquide non dilué :

1° Carbures non saturés passant dans un flacon laveur contenant du Brome jusqu'à décoloration du milieu ;

2° Substitution d'un atome d'hydrogène ou d'iode par un atome de Brome soit par action directe du Brome sur les substances non dissoutes, soit par action directe du Brome sur les substances dissoutes.

b) Bromuration par le Brome dissous :

1° Eau de Brome ;

2° Solution alcoolique de Brome ;

3° Brome au sein de l'acide acétique cristallisable ;

4° Brome au sein de dissolvants halogénés.

c) Bromuration par le Brome naissant :

On met le Brome en liberté au sein du mélange réactionnel en ajoutant à la substance de l'acide Bromhydrique ou du Bromure de potassium et de l'acide sulfurique, on additionne d'un oxydant, le plus souvent Bromate de potassium, on fait aussi réagir sur la substance l'acide hypobromeux et l'acide bromhydrique, on peut bromer par du Bromure de soufre, par un mélange d'acides bromhydrique et sulfurique concentrés, enfin par la méthode électrolytique.

d) Bromuration par les vapeurs de brome :

1° Sous pression ordinaire ;

2° Sous pression.

Bromuration par le Bromé en présence d'un catalyseur. — Les catalyseurs employés sont le Fer et les sels de Fer, l'Aluminium et ses sels, l'Iode, le Soufre.

Bromuration par les dérivés bromés. — Acide hypobromeux. Bromure de soufre. Acide Bromhydrique et Bromure cuivreux. Bromure de nitrosyle ou bioxyde d'azote et brome. Bromures de phosphore.

M. le Professeur LEULIER (2), en 1923, mit à profit la remarque de LENSEN sur la mise en liberté de l'halogène d'un hydracide par l'eau oxygénée. Les halogènes se présentant à l'état naissant possèdent une capacité réactionnelle très étendue, c'est ainsi que furent préparés :

Les dérivés chlorés et les dérivés bromés de la phloroglucine, des nitranylins ortho et para, de la paranitrodiméthylaniline, de l'acétanilide et de l'antipyrine.

En 1924, le même auteur signala l'obtention de nou-

veaux dérivés chlorés de l'acétanilide, de la phénacétine, des nitranilines, chlorés et bromés d'acétyl et de nitro toluidine, dérivé chloré de l'isatine et des dérivés bromés de nitrophénol et d'acétylnaphtylamine.

En 1927, LEULIER et PINET (3) obtinrent des dérivés chlorés et bromés bi-halogénés des acides oxybenzoïques ; alors qu'à partir des acides ortho et para, ils purent obtenir des dérivés mono et bi-halogénés. Avec l'acide méta-oxybenzoïque, ils ne purent avoir qu'un dérivé tribromé en variant les conditions expérimentales. Quant aux rendements, ils furent, dès lors, signalés comme pouvant être fort intéressants. Mais la toxicité de ces corps était fortement exaltée par l'halogénéation. L'acide salicylique halogéné s'est révélé beaucoup plus toxique que l'acide ortho-oxybenzoïque, les bi-halogénés l'étant plus que les mono (4).

La même année, LEULIER et PINET (5) obtiennent des dérivés tri-halogénés du phénol, le bromo β naphтол ainsi que deux bromonaphtylamines. Les efforts se portant sur l'acide para-aminobenzoïque, il en résulte des dérivés bromés de 2 de ses éthers : l'anesthésine et le scuroforme, au sujet desquels ils signalent que : « ces deux corps ne paraissent pas avoir perdu leurs propriétés anesthésiques et la toxicité ne semble pas être exaltée par la bromuration ». Par la suite, les auteurs obtinrent un dérivé monobromé de l'acide para-aminobenzoïque (6).

Abordant en 1924 l'halogénéation des alcaloïdes, LEULIER avait déjà obtenu quelques dérivés dont l'étude complète fut reprise par MM. MOREL, LEULIER et DENOYEL (7) en 1928. Les auteurs obtinrent cristallisés :

2 bromés de morphine, 2 bromés d'héroïne ; et, amorphes : un troisième bromé de morphine, un bromé de cocaïne, un bromé de novocaïne, un bromé d'atropine, un bromé de strychnine, un bromé de spartéine.

Remarquons que les bromés de morphine ont été obtenus exempts d'oxydimorphine. Il convient de signaler spécialement le dérivé bromé de la novocaïne, qui, dix fois plus anesthésique que la novocaïne, est malheureusement dix fois plus toxique (7).

Cette méthode d'halogénéation offre plusieurs avantages : elle est simple, exige peu de surveillance et, d'autre part, elle permet une halogénéation progressive de sorte que l'on obtient à volonté des dérivés mono et di-halogénés.

Sur les conseils de M. le Professeur LEULIER, nous avons tenté d'appliquer cette méthode à quelques acides phénylarsiniques, soit :

Acide aminophénylarsinique, dont nous avons 2 dérivés bromés ;

Acide oxynitrophénylarsinique qui nous donna un bromé à partir duquel nous avons essayé la synthèse d'un arsénobenzène bromé sans résultats satisfaisants ;

Acide nitro - aminophénylarsinique dont nous avons préparé un dérivé monobromé.

Enfin, nous avons traité dans les mêmes conditions :

l'acide oxyaminophénylarsinique,

l'acide oxanilarsinique,

le stovarsol,

qui nous ont donné des résultats négatifs.

Les composés que nous avons obtenus possédant peu

de constantes physiques, nous les identifions avec les corps déjà signalés, par l'analyse chimique.

Notre travail se divise en plusieurs parties :

Dans la première, nous groupons les réactifs employés ;

Dans la seconde, nous traitons la méthode d'halogénéation ;

Dans la troisième, nous décrivons la méthode choisie pour le dosage du brome ;

La quatrième partie comprend le dosage de l'arsenic et l'étude de quelques techniques.

L'étude des composés proprement dits est développée dans la cinquième partie. Cette étude comprend la synthèse du corps, son analyse, l'essai de sa toxicité.

PREMIÈRE PARTIE

RÉACTIFS ET MATIÈRES PREMIÈRES

EAU OXYGÉNÉE. — L'eau oxygénée officinale ou eau oxygénée à 11 volumes est assez peu stable. Comme son titre peut facilement varier, nous avons arrêté notre choix au Perhydrol ou eau oxygénée dite à 100 volumes et contenant 30 % d' H^2O^2 en poids ; solution très stable que nous diluons au moment de l'emploi.

ACIDE BROMHYDRIQUE. — Nous avons pour nos essais deux solutions d'acide bromhydrique de titre différent. L'une à 92 % d'HBr et l'autre à 48 % en poids.

Il nous semble que le maniement de la réaction est plus doux avec le second de ces titres en acide, c'est pourquoi nous l'avons choisi.

Matières premières. — Acide p. aminophénylarsinique.

Nous avons eu recours à son sel sodique, que l'on trouve facilement dans le commerce sous le nom d'Atoxyl ou Tripoxyl.

L'anilarsinate de sodium est décrit comme suit au Codex :

Composition. — L'anilarsinate de sodium est le para-aminophénylarsinate de sodium ; il contient pour cent parties : 24,12 parties d'arsenic (correspondant à 31,84

parties d'anhydride arsénieux) et 23,15 parties d'eau de cristallisation.

Caractères. — L'anilarsinate de sodium se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche, à saveur fraîche, soluble dans environ 6 parties d'eau à $+17^{\circ}$, peu soluble dans l'alcool éthylique et dans l'alcool méthylique ; privé de son eau de cristallisation par un chauffage de deux heures à $+110^{\circ}$, il se dissout dans l'alcool méthylique.

Chauffé fortement dans un tube à essai, il dégage des vapeurs à odeur d'ail et un dépôt brillant d'arsenic se forme sur les parois froides du tube.

La solution aqueuse est neutre au tournesol. La solution aqueuse au dixième d'anilarsinate de sodium donne, avec les sels de divers métaux, les réactions suivantes :

Avec la solution de bichlorure de mercure, un précipité blanc ;

Avec la solution de sulfate ferreux, un précipité vert olive, insoluble dans un excès de réactif ;

Avec la solution de sulfate de magnésium, un précipité cristallin se déposant lentement, très soluble dans l'eau chaude et peu soluble dans l'eau froide ;

Avec la solution d'azotate d'argent, un précipité blanc.

La même solution aqueuse, additionnée avec précaution d'acide chlorhydrique dilué, jusqu'à neutralisation au rouge-congo, donne un précipité d'acide aminophénylarsinique, celui-ci se dissout dans un excès de réactif.

M. le Professeur MOREL a mis à notre disposition :

L'acide nitro-oxyphénylarsinique. Corps non cristallisé de couleur jaune-brunâtre ainsi que les acides p. amino-

métanitro-oxyphénylarsinique, corps d'un beau jaune d'or, cristallisé ; oxanilarsinique, corps blanc cristallisé et oxyaminophénylarsinique.

Le stovarsol nous a été fourni gracieusement par les Etablissements Poulenc-Rhône (a), sous forme d'une poudre amorphe, légère et d'un blanc très homogène.

Ces différents acides, comme l'atoxyl, précipitent de leurs solutions aqueuses par un acide minéral et se redissolvent plus ou moins dans un excès de réactif.

(a) Nous remercions les Etablissements Poulenc de la diligence et de l'amabilité avec lesquelles ils se sont mis à notre disposition.

DEUXIÈME PARTIE

RÉACTIONS

La réaction de LEULIER présente le grand avantage de s'appliquer à des corps même insolubles, à condition, toutefois, d'agiter le milieu pour favoriser la fixation de l'halogène.

Lorsqu'on peut opérer sur une solution, la réaction se suit, cependant mieux, par évaluation du volume du précipité.

Les corps que nous étudions sont traités dans les conditions suivantes :

La matière première est introduite dans une quantité d'eau distillée, calculée de façon à avoir le titre voulu en eau oxygénée par addition de Perhydrol.

Lorsque le corps est soluble dans l'eau distillée, il est simple de faire réagir par simple mélange le Perhydrol et l'acide bromhydrique.

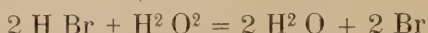
Lorsque le corps est pratiquement insoluble dans l'eau distillée, il suffit de l'y délayer et d'ajouter ensuite l'acide qui le dissout généralement, puis le Perhydrol.

Nous employons toujours une quantité d'eau oxygénée largement suffisante pour décomposer tout l'acide bromhydrique que nous utilisons.

La quantité d'acide bromhydrique est calculée de façon à avoir un peu plus d'un atome ou deux de brome pour

une molécule d'acide phénylarsinique suivant que l'on cherche à obtenir un dérivé mono ou dibromé.

« Si la dilution n'est pas trop grande, la réaction de décomposition



est quantitative, quoique plus ou moins lente. » (7)

Dans le cas où le corps à bromer se présente sous la forme d'un sel sodique, nous augmentons la quantité d'acide bromhydrique d'un excès correspondant au sodium de la molécule, afin que la formation de bromure de sodium ne puisse ravir au milieu réactionnel une quantité d'acide nécessaire à la bromuration.

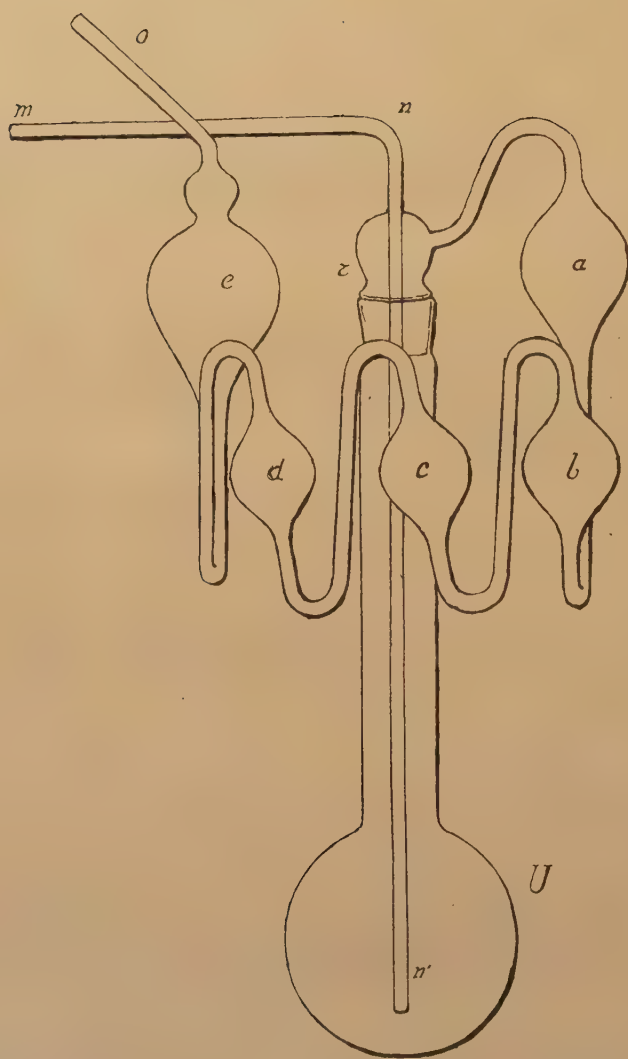
Il arrive souvent que, tous les réactifs étant en présence, la solution restée très limpide se prenne en masse. Quelquefois, comme nous avons pu l'observer, il se développe lentement des cristaux, dont le volume augmente. La réaction est toujours exothermique, mais, après un temps généralement assez court, le corps étant entièrement précipité, le milieu revient à la température ordinaire et on peut, dès lors, considérer la réaction comme terminée ; d'ailleurs, un autre indice est l'apparition d'une légère coloration jaune, due au brome non absorbé, même après agitation fréquente.

Le précipité est essoré sur filtre de BUCHNER et lavé à l'eau distillée, jusqu'à ce que les eaux de lavages, acidulées par l'acide azotique, ne précipitent plus sensiblement par addition de la solution d'azotate d'argent.

Le produit est séché dans le vide sulfurique pendant 24 ou 48 heures et l'on évalue alors le rendement en substance brute.

Il advient que le produit est pur de premier jet, ce que l'on voit, non seulement au dosage, mais à la cristallisation nette et uniforme. Lorsqu'il en est autrement, il convient de procéder à sa purification. Le moyen le plus simple est de procéder à des recristallisations dans de grandes quantités d'eau bouillante. Ceci a un inconvénient évident, c'est de compliquer les opérations et d'abaisser le rendement.

Ces opérations étant terminées, nous avons procédé aux dosages.



TROISIÈME PARTIE

DOSAGE DU BROME

Jusqu'ici on avait surtout employé la méthode par minéralisation à la chaux de LIEBIG, mais outre les critiques qu'en a pu faire CARIUS (8), cette méthode est longue et exige un grand volume de solution finale peu aisée à manipuler.

Nous avons préféré nous servir de la méthode de BAUBIGNY et CHAVANNE (9), employée par DENOYEL sur les conseils de M. le Professeur MOREL, avec la modification signalée par MEYER pour l'usage de l'appareil (8).

Principe. — Ce procédé repose sur l'oxydation de la substance par le mélange sulfochromique dans les proportions de 40 cc d'acide sulfurique, de densité 1,84, bichromate de potassium 7 grammes pour 0 gr. 20 environ de substance.

Dans ces conditions, le gaz halogéné est mis en liberté et vient barboter dans une solution alcaline constituée par un mélange à parties égales de soude à 15 % et d'une solution à saturation de sulfite de soude susceptible de réduire en bromure ou en chlorure le bromate ou le chlorate formé.

D'après le mémoire original de BAUBIGNY et CHAVANNE (9), l'appareil (fig. 1) consiste en un ballon U d'environ 100 cc de capacité, portant un col assez long dans

lequel est rodé un bouchon de verre *r*, du même genre que celui des flacons laveurs de DRECHSEL. Il porte 2 tubes : l'un *m n n'* plonge jusqu'au fond du ballon et sert à faire passer, vers la fin de l'opération, un courant d'air à travers l'appareil pour chasser les derniers restes de chlore et de brome dans l'appareil à absorption. Le second tube, du bouchon *r*, est transformé en appareil à absorption à ampoules *a, b, c, d, e*, dans le genre de l'appareil à potasse de LIEBIG et est rempli de la solution alcaline de sulfite de sodium qui absorbe le chlore et le brome. L'extrémité libre *O* du second système de tube croise l'extrémité libre *m* du premier tube en biais et peut aisément être reliée à cette dernière en intercalant un bout de bouchon à l'endroit du croisement et en les maintenant avec une bande d'emplâtre. Tout ce dispositif rend l'appareil stable et moins fragile que les appareils à potasse.

Pour effectuer un dosage de chlore ou de brome à l'aide de cet appareil, on garnit le condensateur à travers l'embouchure *O*, d'environ 30 centimètres cubes de solution alcaline et on la répartit en soufflant dans les ampoules ; puis on bouche l'ouverture *m* du tube *m n n'* à l'aide d'un petit bouchon ou, mieux encore, à l'aide d'un bout de caoutchouc muni d'un tube de verre.

Ensuite on enlève le bouchon *r*, verse le mélange oxydant dans le ballon *U*, laisse glisser le tube pèse-substance avec la substance dans le ballon incliné et place aussitôt le bouchon après l'avoir humecté au préalable d'une goutte d'acide sulfurique concentré, dans son ajustage. La fermeture est hermétique.

La plupart des substances chlorées et bromées sont

déjà attaquées à température ordinaire, souvent même il faut modérer la réaction en plongeant l'appareil dans l'eau froide et il suffit de chauffer un peu vers la fin pour décomposer complètement la substance organique. Avec d'autres substances, l'action ne commence que sous l'influence de la chaleur, on guide l'oxydation de façon qu'elle ne soit pas trop violente, afin que l'halogène ne puisse pas traverser le condensateur sans être absorbé.

En moyenne, l'attaque dure de 30 à 40 minutes.

On chauffe en se servant d'un bain de paraffine dont on élève la température jusqu'à 135°-140°. On suspend le ballon de façon à ce qu'il nage dans le bain ; à cet effet, on noue un fil autour du col *r* et on l'attache après une pince en laissant suffisamment de jeu. L'appareil est ainsi très maniable et peut être agité dans tous les sens, ce qui est nécessaire, par exemple pour répartir la substance dans le mélange oxydant. On reconnaît la fin de l'opération lorsqu'il ne se dégage plus de gaz, on insuffle alors avec la bouche ou à l'aide de la trompe, de l'air par *m n n'* afin de chasser les dernières traces de chlore et de brome dans l'appareil à condensation. Finalement, on rince l'extrémité du tube *m n'* et on le place dans un ballon (ou dans un verre de bohème) de dimensions telles que le bord dépasse le bouchon *r*. En soufflant alors énergiquement dans *O*, on amène tout le liquide d'absorption dans le ballon et on rince en introduisant par *O*, 3 ou 4 fois 30 à 40 centimètres cubes d'eau que l'on chasse dans le ballon par insufflation.

Nous appuyant sur l'emploi de cette méthode par DENOYEL, nous effectuons nos prises d'essai entre 0 gr. 10 et 0 gr. 20 de substance. Le tube porte-substance est

préalablement séché, puis taré. Le tube porte-substance et la substance sont, après pesée, portés à l'exsiccateur.

Dans un ERLÉNMEYER, le bichromate pulvérisé est additionné d'acide sulfurique, on chauffe légèrement pour favoriser la dissolution du bichromate de potassium en évitant un chauffage trop fort qui amènerait un dégagement d'oxygène. Le mélange est ensuite introduit dans le ballon comme l'indique la technique originale. Le chauffage s'effectue à l'aide d'un bain d'huile. L'appareil est fixé à un support vertical, l'appareil étant en pyrex peut subir, sans crainte, de grandes variations de température. Mais nous avons remarqué que, pour le bon fonctionnement de l'appareil, dans le cas qui nous occupe, l'oxydation la plus régulière et la plus rapide est obtenue à une température de 150° à 170°.

Au bout d'une heure et demie environ, le col du ballon se trouve généralement complètement décoloré, tandis que bien souvent le brome colore encore assez intensément la boule *a*, phénomène dû, croyons-nous, à la tension trop faible de la vapeur de brome dans l'appareil. Aussi, établissons nous, durant un quart d'heure environ, un courant d'air bulle à bulle à travers l'appareil.

L'extrémité *Q* du condensateur est réunie à une trompe par l'intermédiaire d'un ERLÉNMEYER de 250 cc environ, à l'aide d'un tube de caoutchouc préalablement lavé à l'eau distillée.

En ôtant le condensateur de son ajutage, et en lui faisant subir une série de renversements successifs, la solution alcaline est transvasée dans l'ERLÉNMEYER. Le condensateur est rincé par 2 ou 3 fois 30 à 40 centimètres cubes d'eau distillée qu'on verse par le bouchon *r*

à l'aide d'une pipette. On poursuit alors, directement dans l'ERLENMEYER, la suite des opérations.

Précipitation du Brome à l'état de bromure d'argent

La solution alcaline est additionnée de 20 centimètres cubes d'azotate d'argent N/10 et de 10 centimètres cubes d'acide azotique pur concentré. Il se forme, au sein de la liqueur, un double précipité de bromure d'argent et d'hydrate d'argent. Une ébullition de dix minutes environ détruit ce dernier, tandis que le bromure d'argent se rassemble au fond du vase. Le dosage est terminé en présence d'alun de fer. Nous nous trouvons dans les limites de pesée de la méthode de LIEBIG; quant aux erreurs inhérentes au dosage volumétrique, elles sont dans les mêmes proportions que pour tout autre macro-méthode.

Un dosage à blanc nous a montré que la présence d'halogène dans la soude et dans l'atmosphère du laboratoire n'entache pas d'erreurs sensibles nos déterminations.

Cette méthode est simple, exige peu de surveillance et joint à sa rapidité une exactitude au moins égale aux autres méthodes de dosage des halogènes.

QUATRIÈME PARTIE

DOSAGE DE L'ARSENIC

Le dosage de l'arsenic des corps organiques peut se faire d'après plusieurs protocoles.

Les techniques proposées sont basées sur deux principes différents.

Premier principe. — Appliqué à l'Atoxyl suivant la méthode du formulaire des hôpitaux militaires, il se ramène à une réduction sous forme de dérivé à arsenic trivalent et dosage par l'oxydation à l'iode.

Deuxième principe. — Les méthodes de ce groupe amènent l'arsenic de la substance, après minéralisation, à l'état d'acide arsénique. Il y a là encore deux façons de procéder :

Minéralisation sèche par la magnésie et le nitrate de magnésie ;

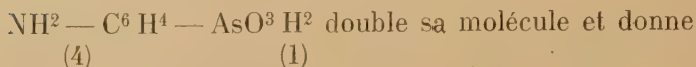
Minéralisation liquide par le mélange azoto-sulfurique ou sulfo-perchlorique. Ce dernier n'a pas été employé avant nous, du moins à notre connaissance. La fin du dosage se poursuit par iodométrie.

Dosage de l'Atoxyl d'après le formulaire des hôpitaux militaires

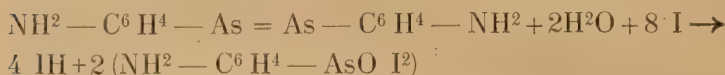
D'après le principe énoncé plus haut, il semble que, sous l'action réductrice du réactif hypophosphoreux, le

précipité jaune qui se forme dans une solution d'Atoxyl soit un dérivé à arsenic trivalent.

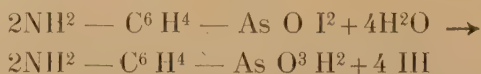
L'acide para-aminophényl arsinique



Ce corps en milieu acide, en présence d'eau et d'iode, donne le composé $\text{NH}^2 - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{AsO I}^2$, suivant la réaction.



Ce dernier composé, signalé par FLEURY (10), est rapidement hydrolisable en donnant l'acide monophénylarsinique $\text{NH}^2 - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{AsO}^3\text{H}^2$:



Une molécule d'Atoxyl correspond donc à 4 atomes d'iode. Soit, à 75 grammes d'arsenic, un centimètre cube de la solution décimale d'iode correspond donc à 0,001874 d'arsenic métalloïde.

Technique. — « Dans 2 centimètres cubes d'eau, dissoudre 0 gr. 1555 d'Atoxyl, ajouter 20 centimètres cubes du réactif hypophosphoreux et 2 gouttes de la solution décimale d'iode. Après 12 heures de contact à froid, verser 20 centimètres cubes d'eau distillée, laver le filtre avec de l'acide chlorhydrique additionné d'un quart de son volume d'eau, introduire, dans un vase à précipité, le filtre et son contenu, le dilacérer dans 50 centimètres

cubes de solution décimale d'iode. Au bout d'un quart d'heure, titrer l'excès d'iode avec la solution décimale de thiosulfate de sodium dont il y aura lieu d'employer 30 centimètres cubes, sachant que 4 atomes d'iode absorbés correspondent à 1 molécule d'Atoxyl. »

Appliqués à l'Atoxyl pur, cette méthode nous a donné les résultats ci-contre :

Prise	1 N/10 absorbé	As	As %	As % calculé	Erreurs %
0,2016	24,55	0,04603	22,85		— 1,27
0,1986	25,05	0,04696	23,65		— 0,47
0,1956	23,35	0,04377	22,38	24,12 %	— 1,74

Nous avons appliqué cette méthode au stovarsol, c'est-à-dire à l'acide para-oxy-méta-acétylaminophénylarsinique, les résultats que nous avons obtenus, comme en témoignent les chiffres ci-dessous, sont défectueux :

Prises	Iode N/10	As	As %	As % calculé	Erreurs %
0,1984	18 cc	0,0337	17,01	27,7	— 10,69
0,177	13,75	0,0257	14,56		— 13,14
0,171	15,35	0,0287	16,83		— 10,87
0,1598	20,05	0,0375	23,52		— 4,78

Il semble que la position des différents groupements, le blocage de la fonction aminée, jouent un rôle prépondérant dans la marche de la réaction. Cependant, les résultats que nous a donnés cette technique sur un dérivé bromé de l'acide para-oxy-méta-nitro-phénylarsinique

ne sont pas entachés d'erreur ; du même ordre nous indiquerons ces résultats lorsque nous traiterons les analyses des corps obtenus.

En comparant les différentes techniques utilisables, nous avons essayé le groupe de méthodes procédant par minéralisation.

En premier lieu, nous étudions les minéralisations, puis, le dosage de l'acide arsénique formé.

Les techniques de destruction varient beaucoup avec les corps organiques. Suivant que l'on s'adresse aux composés arsénicaux aromatiques ou aux dérivés aliphatiques de l'arsenic.

Le Codex et ses suppléments indiquent, en effet, des modes opératoires différents suivant les corps considérés. Pour l'arsénobenzol, le Codex mentionne une minéralisation sulfo-permanganique, tandis que pour l'Atoxyl, la méthode sulfo-azotique est préconisée.

Dosage de l'Atoxyl d'après le Codex

Principe. — Minéralisation par les acides sulfurique et azotique. Puis dosage de l'acide arsénique formé par iodométrie.

Technique. — « Dans un ballon à long col de 150 centimètres cubes, en verre résistant, portez lentement à l'ébullition, que vous maintiendrez ensuite pendant deux heures, une solution de 0 gr. 20 d'anilarsinate de sodium dans 10 cc d'acide sulfurique concentré pur (R) additionnés de 1 cc d'acide azotique (R). Après complet refroidissement de la liqueur, ajoutez 50 cc d'eau distillée et faites bouillir le mélange jusqu'à évaporation

presque totale. Ajoutez 50 nouveaux centimètres cubes d'eau distillée et portez de nouveau à l'ébullition dans les mêmes conditions. Etendez la liqueur avec 10 cc d'eau distillée ; ajoutez 2 grammes d'iodure de potassium dissous dans 5 cc d'eau distillée. S'il se produit un précipité, dissolvez-le par l'addition d'une petite quantité d'eau distillée. Après une demi-heure, ajoutez, goutte à goutte, jusqu'à décoloration de la solution décinormale d'hyposulfite de sodium (R) ; sursaturez par du bicarbonate de soude, ajoutez 1 cc d'empois d'amidon (R) et versez de la solution N/10 d'iode (R) jusqu'à obtention d'une coloration bleue.

Chaque centimètre cube de la solution décinormale d'iode correspondant à 0 gr. 00375 d'arsenic, vous devez employer de 12,9 à 13,1 cc de la liqueur titrée.

Procédant ainsi, nous avons obtenu :

Prises	1 N/10	As	As %	As %	Erreurs %
—	en cc.	—	—	calculé	—
0,1996	13,20	0,0495	24,79	24,12	+ 0,67
0,1976	13,10	0,0491	24,80		+ 0,68
0,20	13,25	0,0496	24,80		+ 0,68
0,195	12,75	0,0478	24,51		+ 0,39

Cette méthode nous conduit à de très bons résultats, mais présente l'inconvénient de demander beaucoup de temps ; la destruction dure environ 4 heures et la neutralisation de la liqueur acide exige, en ayant soin d'éviter les projections, une demi-heure au moins.

Dans le même ordre d'idées, pour la minéralisation par voie humide, MOUNEYRAT (11) emploie le mélange azoto-sulfurique en proportions de 4 centimètres cubes d'acide

sulfurique pour 8 centimètres cubes d'acide azotique : il chauffe jusqu'à dégagement de vapeurs blanches, puis dose l'acide arsénique formé.

LEHMANN (12) se sert d'un mélange sulfo-permanganique, dissout le précipité brun par l'eau oxygénée, élimine l'excès d'eau oxygénée à l'aide d'une solution de permanganate dont la teinte rose de l'excès disparaît par addition de la solution d'acide oxalique N/10. Cette réaction se fait à froid.

FARGHER (13), constatant que la méthode de LEHMANN ne s'applique qu'à certains acides phénylarséniques, opère à chaud, en maintenant l'ébullition pendant une heure et demie :

Par minéralisation sèche GENEUIL (14) détruit à l'aide de la magnésie, et KOHN ABREST (15) au moyen de la magnésie et du nitrate de magnésie.

Enfin, plus récemment, FOURNEAU, citant la pharmacopée allemande détruit par le mélange azoto-sulfurique :

MM. LEULIER et FOUILLOUZE (17) ont essayé, sur le stovarsol, avec succès, le mélange acide Azotique-Perhydrol.

En fin de chapitre, nous nous réservons d'indiquer la méthode sulfo-perchlorique employée comparativement aux autres techniques.

Auparavant, il nous faut élucider le dosage de l'acide arsénique.

Dosage de l'acide arsénique

Nous n'avons pas, ici, à recourir à des méthodes destinées à déceler des traces d'arsenic en passant par l'hy-

drogène arsénié et sa détection ultérieure par des papiers réactifs comme dans la méthode de CRIBIER.

Nous avons utilisé les techniques qui transforment l'acide arsénique en acide arsénieux et l'évaluent ensuite par oxydation à l'iode.

L'agent réducteur employé est ordinairement l'acide iodhydrique, comme dans la méthode de ROSENTHALER et celle de FLEURY, qui en est une modification.

Principe. — L'iode réagit sur l'acide arsénieux et, dans certaines conditions, l'acide arsénique peut être ramené, par l'acide iodhydrique, entièrement à l'état d'acide arsénieux avec libération d'une égale quantité d'iode suivant la réaction réversible :



Technique de ROSENTHALÉR (18). — Elle se ramène au dosage de l'iode libéré dans les conditions suivantes :

Dans un ERLÉNMEYER de 250 centimètres cubes, 3 à 5 centimètres cubes de solution au dixième environ d'arséniate de potassium sont additionnés de 2 grammes d'iodure de potassium, puis, lentement, d'acide chlorhydrique à 25 %, jusqu'à apparition d'un précipité ; après une demi-heure de contact, on dose l'iode libéré par une solution décimale d'hyposulfite de soude. Le terme de la réaction étant indiqué par la décoloration du milieu.

Critique de FLEURY (19). — Reprenant cette méthode, FLEURY signale que, dans les conditions préconisées par l'auteur précédent, l'iode libéré se trouve en plus grande quantité que ne le prévoit la théorie ; « ce léger excès

d'iode provient probablement d'une décomposition de l'acide iodhydrique aux dépens de l'oxygène de l'air. »

« A ce premier inconvénient, il faut joindre la nécessité d'opérer sur un petit volume de liquide, l'emploi de la solution d'hyposulfite de soude qui est d'une conservation douteuse, et le fait de doser non pas l'arsenic lui-même, mais un corps résultant de la réaction. Enfin, le terme indiqué par l'auteur pour arrêter l'addition d'acide chlorhydrique est assez vague. »

ROSENTHALER ne précise pas la nature de ce précipité, et FLEURY l'identifie avec un composé de formule $2 \text{As}^2 \text{O}^3 \text{K I}$, qu'il obtient en additionnant une solution de $\text{As}^2 \text{O}^3$ N/2,5 de 30 à 50 % d'iodure de potassium. Ce corps se présente sous la forme d'un précipité blanc, qui n'apparaît pas si on remplace l'acide arsénieux par l'acide arsénique, dans les mêmes conditions d'expérimentation.

« Ce composé ne pouvant se produire qu'en solution concentrée et seulement au moment où il s'est produit assez d'acide arsénieux pour entrer en réaction, on conçoit que la quantité d'acide chlorhydrique à ajouter est indéterminée. »

GOOCH et BROWNING, puis GOOCH et MORRIS dosent l'acide arsénieux formé après avoir chassé l'iode par ébullition et ajouté un léger excès de bicarbonate.

Cette élimination de l'iode est pénible ; de plus, ces auteurs emploient une assez forte quantité d'acide : 10 centimètres cubes d'acide sulfurique au demi, pour 50 centimètres cubes de liquide total.

Méthode de FLEURY. — Tenant compte du rôle pré-

pondérant de la concentration d'iodure et d'acide arsénique en présence, dans la réduction totale de l'acide arsénique, FLEURY élimine rapidement l'iode libéré au moyen de la solution d'hyposulfite de soude d'un titre qui ne nécessite pas une grande rigueur. De plus, il évite la formation du précipité signalé par ROSENTHALER, puisqu'il n'opère pas en milieu trop concentré.

Ce précipité, prétend FLEURY, n'est pas aisément dissociable par l'eau et retient un peu d'acide arsénieux.

L'alcalinité du milieu réactionnel étant obtenue à l'aide du bicarbonate de soude, l'acide arsénieux est directement dosé par la solution décimale d'iode.

Opérant au bain - marie bouillant, FLEURY remarque que la réduction de l'acide arsénique s'effectue en un temps beaucoup plus restreint qu'à froid.

Technique de FLEURY. — On opère dans une fiole conique de capacité convenable (250 cc pour 50 cc de liquide). L'arséniate à doser est dissous dans un volume d'eau qui devra être supérieur à 30 cc pour des quantités d'arséniate équivalent à 50 cc iode N/10 (soit, par exemple : 0 gr. 70 à 0 gr. 75 d'arséniate disodique $\text{AsO}_4 \text{Na}^2 \text{H}_7 \text{O}_2$) ; on y ajoute 1 cc d'acide chlorhydrique officinal ($D=1,171$) pour chaque fraction de 10 cc de la solution aqueuse. On met le liquide au bain-marie bouillant pendant cinq minutes et après addition de 25 % d'iodure, on laisse encore cinq à dix minutes au bain-marie. Au bout de ce temps, on refroidit sous un courant d'eau froide et à la liqueur froide, on ajoute une solution étendue (N/10) d'hyposulfite de soude en quantité strictement nécessaire pour éliminer l'iode. Cette solution n'a

pas besoin d'être titrée. La decoloration précise une fois obtenue, on ajoute un excès de bicarbonate de soude et on titre à l'iode N/10 la liqueur arsénieuse obtenue.

Remarque. — Si l'on emploie une liqueur titrée d'hypo-sulfite, on peut considérer le volume de liqueur consommée comme une première approximation.

Nous avons appliqué ces deux méthodes à une même solution d'arséniate disodique. Les résultats obtenus sont mentionnés dans les tableaux suivants :

Méthode de ROSENTHALER. — (1 cc hyposulfite N/10 correspond à 0,00375 As).

Hypo N/10	As trouvé	As mis en solution	Erreurs %.
8,45	0,0316		+ 1,2
8,42	0,0315		+ 0,9
8,40	0,0315		+ 0,9
8,38	0,0314	0,0312	+ 0,6
8,40	0,0315		+ 0,9

(1 cc hyposulfite N/20 correspond à 0,001875 As).

Hypo N/20	As trouvé	As mis en solution	Erreurs %.
16,95	0,0318		+ 1,8
16,75	0,0314		+ 0,6
16,75	0,0314		+ 0,6
16,65	0,0312	0,0312	0
16,75	0,0314		+ 0,6

Méthode de FLEURY. — (1 cc 1 N/10 correspond à 0,00375 As).

1 N/10 —	As trouvé =	As mis en solution	Erreurs % —
8,32	0,0312		0
8,27	0,0310		— 0,6
8,30	0,0311	0,0312	— 0,3
1 N/20 —	As trouvé —	As mis en solution	Erreurs % —
16,62	0,0312		0
16,57	0,0311		— 0,3
16,75	0,0314		+ 0,6
16,55	0,0310	0,0312	— 0,6
16,60	0,0311		— 0,3

Nous voyons que les conclusions de FLEURY sont aisément vérifiables. Le protocole préconisé par ROSENTHALER accuse des résultats par excès, alors que la méthode de FLEURY, dans des limites plus restreintes, donne des erreurs par défaut. Erreurs susceptibles d'être admises en considérant les erreurs inhérentes à toute méthode volumétrique. Pour ces raisons, nous avons adopté la technique de FLEURY.

Il convient, cependant, d'ajouter que les erreurs de la méthode de ROSENTHALER sont acceptables puisqu'elles n'atteignent pas 2 %. Mais la méthode de FLEURY donne la plupart du temps des erreurs plus faibles puisqu'elles se tiennent aux environs de 0,5 %.

TECHNIQUE PERSONNELLE

A) Minéralisation

Les méthodes que nous avons énoncées à ce sujet présentent toutes l'inconvénient d'être assez longues ; aussi avons-nous eu l'idée d'appliquer aux dérivés arsénicaux une technique employée par LEMATTE, KAHANE et BOINOT pour la minéralisation des poudres opothératiques afin d'y doser les éléments minéraux. Cette macro-méthode transformée en micro-technique par MM. LEULIER, VEL-LUZ et GRIFFON (23) leur a donné d'excellents résultats pour minéraliser les tissus animaux dans le but d'y doser le potassium.

La composition de ce mélange minéralisant est constituée par une solution d'acide sulfurique et d'acide perchlorique.

D'après LEMATTE, KAHANE et BOINOT (22) :

« Par l'emploi d'un mélange en proportions convenables d'acide sulfurique et d'acide perchlorique, soit :

SO ⁴ H ² : 3 cc 33	} le carbone est détruit, le phosphore
ClO ⁴ H : 6 cc 33	

est oxydé, l'azote est transformé en ammoniaque. Dans la solution on peut doser les métaux et les métalloïdes énumérés. Il nous a paru vraisemblable que l'arsenic pouvait être également transformé en acide arsénique. Cependant, nous avons pensé que, d'un tel mélange, le chlore qui se dégage aurait pu transformer l'arsenic en trichlorure d'arsenic volatil qui aurait échappé au dosage ultérieur de l'élément qui nous occupait. A ce sujet,

FONZES-DIACON, dans son *Traité de toxicologie*, signale en effet l'inconvénient de la destruction azoto-sulfurique des matières organiques préconisée par FLANDIN et DANGER.

L'acide sulfurique dégage l'acide chlorhydrique des chlorures, cet acide réagit sur l'anhydride arsénieux



Armand GAUTIER évite cet inconvénient en faisant agir d'abord l'acide azotique. VILLIERS signale qu'en milieu aqueux le trichlorure d'arsenic est ramené à l'état d'anhydride arsénieux et d'acide chlorhydrique. Enfin, dans le procédé de FRÉSENUS et BABO, basé sur l'oxydation de la substance organique par le chlore naissant, « l'arsenic ne passe pas à l'état de chlorure d'arsenic volatil, comme on pourrait le craindre, si on ne se rappelait pas que le chlore naissant est un énergique oxydant indirect ».

Il était facile de vérifier, d'autre part, le bien-fondé des affirmations de ces auteurs, par ailleurs très expérimentés.

Nous avons reçu les vapeurs de la destruction dans un tube contenant de l'eau distillée froide, le chlorure d'arsenic se transformant en anhydride arsénieux dans ces conditions (*loc. citée*). Nous avons recherché l'arsenic à l'aide du réactif d'ENGEL BOUGAULT (a). Alors qu'aucune trace d'arsenic n'était décelée dans ce milieu, au

(a) Formule du *Formulaire des hôpitaux militaires*: Dans un ballon jaugé de 200 cc, dissoudre à une douce chaleur, 10 gr. d'hypophosphite de sodium dans 10 gr. d'eau distillée. Avec la solution officinale d'acide chlorhydrique compléter le volume de 200 cc. Laisser déposer. Décanter ou filtrer le liquide sur un tampon de coton.

contraire, nous avons obtenu un abondant précipité d'arsenic métalloïdique dans le liquide résiduel de la destruction ; au moyen du réactif nitromobyldique, nous avons pu facilement nous convaincre que l'arsenic était passé à l'état d'acide arsénique. Il ne nous restait plus à prouver que cette réaction était quantitative.

Technique de minéralisation. — Au lieu d'employer le mélange préconisé, par les auteurs de la méthode sulfo-perchlorique, nous nous en servons dans la proportion de 2 centimètres cubes d'acide sulfurique pour 1 centimètre cube d'acide perchlorique.

L'acide sulfurique est l'acide officinal de $D = 1,8384$ à $+ 15^{\circ}$.

L'acide perchlorique est l'acide pur POULENC de $D = 1,615$ à 55° Baumé et dont la concentration est de 60. %.

Nos prises d'essai se tiennent entre 0 gr. 10 et 0 gr. 20 de substance.

Nous les introduisons dans un matras à col allongé, en verre résistant (pyrex), puis nous ajoutons successivement l'acide sulfurique et l'acide perchlorique dans les proportions indiquées.

En général, les substances que nous traitons se dissolvent entièrement.

Le ballon est alors mis sur une toile métallique, et convenablement incliné, comme pour un KJELDAL, à l'aide d'un support vertical.

Souvent la substance dissoute commence à charbonner même à froid.

A l'aide d'une lampe à alcool, nous chauffons lente-

ment en ayant soin de répartir l'action de la flamme sous la toile métallique.

Il est absolument nécessaire de chauffer doucement.

Tout d'abord, tandis que le charbonnement s'accroît, la vapeur d'eau s'échappe et parfois l'acide perchlorique se décompose brusquement. Le chauffage modéré est, à ce point de vue là, d'autant plus utile qu'une décomposition rapide de l'acide perchlorique peut amener des projections. Aussi avons-nous soin, dès que cette décomposition commence, d'arrêter l'action de la flamme. Le mélange alors brunit bouillonne régulièrement, puis s'éclaircit brusquement. Nous chauffons à nouveau jusqu'à émission bien nette de vapeurs sulfuriques blanches et jusqu'à ce que le milieu soit complètement incolore. Cette opération demande 10 à 15 minutes. La substance étant complètement détruite, nous laissons refroidir la liqueur et passons ensuite au dosage de l'acide arsénique formé.

B) Dosage de l'arsenic

Suivant le principe de la méthode de FLEURY, nous avons voulu tout d'abord neutraliser le milieu réactionnel, en nous servant du carbonate de lithine, ayant préalablement ramené à 10 centimètres environ le volume total, c'est-à-dire en ajoutant 8 centimètres cubes d'eau. Nous avons employé le carbonate de lithine qui présente l'avantage d'être insoluble en milieu neutre.

Puis réacidifiant par 1 centimètre cube d'acide chlorhydrique officinal, nous avons suivi exactement la technique de FLEURY.

Nous avons ensuite pensé à utiliser l'acidité même du

milieu, comme il est indiqué au codex pour l'Atoxyl ; ce qui évite l'inconvénient de cette première neutralisation exigeant une grande quantité de carbonate de lithine et une durée assez longue. Les résultats ont été semblables dans les deux cas.

La liqueur résultant de la destruction est transvasée dans un ERLÉNMEYER de 150 centimètres cubes environ, et le matras rincé par un volume total de 20 centimètres cubes d'eau distillée introduit par petites portions dans le but d'effectuer plusieurs lavages successifs. Nous ajoutons à cette solution 2 grammes d'iodure de potassium dissous dans 5 centimètres cubes d'eau distillée. S'il se forme un précipité, nous le dissolvons dans la plus petite quantité d'eau possible.

S'il n'y a pas de précipité, nous ajoutons de l'acide sulfurique, goutte à goutte, jusqu'à formation de ce précipité qui est redissous dans l'eau distillée.

Puis, nous portons le tout au bain-marie bouillant pendant cinq minutes.

Au bout de ce temps, le ballon est refroidi sous un courant d'eau froide. L'iode libéré est éliminé à l'aide de la solution décinormale d'hyposulfite de soude en ayant soin de diluer suffisamment le milieu pour éviter une décomposition de l'hyposulfite avec dépôt de soufre, dont la teinte jaune gêne la décoloration et qui oblige bien souvent à avoir recours à l'empois d'amidon. L'iode étant éliminé, on neutralise lentement la liqueur et passe à une légère alcalinité par du bicarbonate de soude pur, exempt de carbonate, que l'on ajoute par petites fractions afin d'éviter un dégagement brusque de gaz carbonique qui amènerait une perte de substance.

Enfin, à l'aide de la solution décimale d'iode, l'acide arsénieux est oxydé et ramené à l'état d'acide arsénique.

Le bicarbonate doit être exempt de carbonate, car, pour son propre compte, ce dernier corps peut absorber de l'iode.

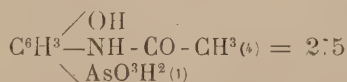
Sachant que 1 centimètre cube de la solution décimale d'iode correspond à 0 gr. 00375 d'arsenic, nous avons obtenu sur différents corps les résultats suivants :

A) Acide m-acétylamino-p-oxyphénylarsinique

Cet acide, communément désigné sous le nom de stovarsol, se rencontre dans le commerce soit à l'état de sel sodique, produit cristallisé, 189 de FOURNEAU, soit à l'état acide, ou produit 190. C'est à ce dernier produit que nous avons appliqué la méthode sulfo-perchlorique pour y doser l'arsenic.

« Le stovarsol est une poudre blanche, inodore, cristallisant anhydre et contenant 27,2 % d'arsenic à l'état pentavalent. Il est peu soluble dans l'eau à froid en donnant une solution acide. Il fond en se décomposant vers 220°. »

Ce corps répond à la formule :



Prises —	I N/10 en cm ³	As —	As % trouvé	As % calculé	Erreurs % —
0,1158	8,05	0,0302	26,06	27,27	— 1,21
0,0989	7,05	0,0264	26,73		— 0,54
0,1087	7,65	0,0287	26,38		— 0,89
0,1156	8,05	0,0302	26,11		— 1,16

Prises —	I N/10 en cm ³	As —	As % trouvé	As % calculé	Erreurs % —
0,1067	7,55	0,0283	26,53		— 0,74
0,0984	7,05	0,0264	26,83		— 0,44
				27,27	
0,1060	7,55	0,0283	26,35		— 0,92
0,1043	7,30	0,0273	26,24		— 1,03
0,1018	7,05	0,0264	25,96		— 1,31
0,10	7,10	0,0266	26,62		— 0,65
0,105	7,55	0,0283	26,91		— 0,36

B) Sulfarsénol

Succédané du Novarsénobenzol, c'est le 3-3' diamino-4-4' dioxyarséno - benzène - diméthylènesulfonate de sodium, supposé à 4 molécules d'eau. Il résulte de l'action du bisulfite formaldéhyde sur la base dioxy-diammoarsénobenzène.



L'analyse des produits commerciaux donnent, d'après Dr MYTTENFARF un pourcentage d'arsenic variant de 21,70 à 22,40 %.

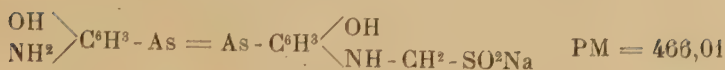
Pour notre part, nous avons trouvé les résultats suivants :

Prises —	I N, 10 en cm ³	As —	As % —	As théorique —
0,1254	5	0,0187	14,93	
				21,70 à 22,40 %
0,10	3,90	0,0146	14,93	
0,1105	4,40	0,0165	14,55	

Ces résultats sont évidemment trop faibles.

C) Novarsénobenzol

Ce corps a pour formule :



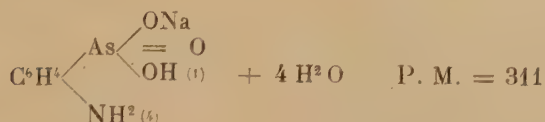
Il provient de l'action de la formaldéhyde sulfoxylate de soude sur l'arsénobenzol.

Le produit officinal doit titrer 19 % d'arsenic.

Prises —	1 N/10 en cm ³	As —	As % —	As % théorique	Erreurs % —
0,1048	5,10	0,0191	18,24	19 %	— 0,76
0,1018	4,65	0,0175	17,2		— 1,8
0,10	4,70	0,0183	18,30		— 0,70
0,10	5,10	0,0191	19,10		+ 0,10

D) Atoxyl

Sel sodique de l'acide para-aminophénylarsinique



Prises —	1 N/10 cm ³	As —	As % —	As % théorique	Erreurs % —
0,1140	7,10	0,0266	23,35	24,11	— 0,76
0,1072	7,10	0,0266	24,83		+ 0,72
0,1046	6,50	0,0243	23,30		— 0,81
0,1012	6,25	0,0236	23,34		— 0,77

E) Acide para-oxymétanitrophénylarsinique

Cet acide est obtenu par diazotation à partir de l'acide arsanilique, puis chauffage en milieu aqueux du sel de

diazonium afin d'obtenir la fonction phénol. Le mélange sulfonitrique à froid donne le dérivé nitré.

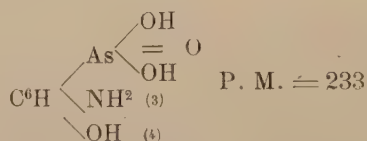
Ce corps a pour formule $\text{C}^6\text{H}^3 \begin{cases} \text{AsO}^3\text{H}^2 \\ \text{NO}^2 \text{ (3)} \\ \text{OH} \text{ (4)} \end{cases}$ (FOURNEAU

Médicaments Organiques p. 313-314) - P.M. = 263

Prises —	I N/10 en cm ³	As —	As % —	As % calculé	Erreurs % —
0,1165	8,8	0,033	28,32		— 0,19
0,1094	8,35	0,0313	28,62		+ 0,11
				28,51	
0,0986	7,50	0,0285	28,51		— 0
0,1077	8,05	0,0301	28,02		— 0,49

F) Acide p. oxy m. amino-phényl-arsinique

Ce corps s'obtient par la réduction ménagée du corps précédent à l'aide de l'amalgame de sodium. C'est un corps jaune qui réduit la solution argentique de TOLLENS à froid. Il devient vert olive par l'hyperchlorite, ce composé répond à la formule :



Prises —	I N/10 —	As —	As % —	As % calculé	Erreurs % —
0,0999	8,2	0,0307	30,78		— 1,4
0,1060	8,7	0,0326	30,77		— 1,41
0,1067	8,8	0,033	30,92		— 1,20
				32,18 %	
0,1056	8,5	0,0318	30,18		— 2,00

Prises	I N/10	As	As % —	As %/ calculé	Erreurs % —
0,110	8,9	0,0333	30,34		— 1,84
0,1056	8,55	0,0320	30,36		— 1,82
0,1019	8,26	0,0309	30,36		— 1,82

La récapitulation des erreurs que donnent, sur les résultats, les 3 méthodes employées à propos de l'Atoxyl nous donne les chiffres suivants :

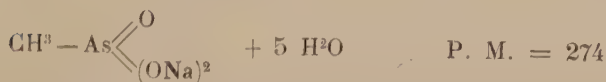
Méthode formulaire militaire	Méthode Codex —	Méthode adoptée —
1,27	+ 0,68	— 0,76
0,47	+ 0,69	+ 0,72
1,74	+ 0,40	— 0,81
		— 0,77

Nous voyons d'après ces différents dosages que la technique proposée ne donne pas d'erreurs plus grandes que les méthodes préconisées par le Codex.

Nous avons voulu l'étendre aux composés aliphatiques et nous l'avons appliquée à l'arrhénal.

Le corps officinal est le méthylarsinate de soude cristallisé avec 5 molécules d'eau.

Il répond à la formule :



Prises —	I N/10 en cm ³	As —	As % —	As %/ théorique	Erreurs % —
0,104	7,4	0,0281	27,04		— 0,33
0,091	6,7	0,0251	27,60		+ 0,23
0,1190	7	0,0262	22,01		— 5,36
				27,37	

Prises	I N/10 en cm ³	As	As %	As % théorique	Erreurs %
0,1005	6,75	0,0252	25,08		— 2,69
0,1126	7,80	0,0292	25,97	27,37	— 1,40
0,1146	7,30	0,0274	23,92		— 3,45

Ces erreurs ne sont pas acceptables. Quant aux essais sur le cacodylate, nous avons constaté, pendant la minéralisation, une forte odeur d'oxyde de cacodyle et les résultats ont été négatifs.

CINQUIÈME PARTIE

BROMURATION DE L'ATOXYL

Dans le *Berichte*, BERTHEIM (28) signale l'obtention de dérivés halogénés de l'acide arsanilique. Les méthodes que cet auteur utilise ne sont autres que les techniques d'halogénéation générales mentionnées au début de ce travail.

Au sujet des dérivés bromés, BERTHEIM montre combien la préparation de ces corps présente de difficultés. En premier lieu l'auteur fait réagir le Brome, au sein de l'acide acétique, sur l'acide acétylarsanilique.

La réaction est beaucoup plus rapide si l'on agit dans l'alcool méthylique, cependant dans ces conditions on n'obtient qu'un dérivé dibromé avec un mauvais rendement.

L'action prolongée de l'hypobromite sépare finalement tout l'arsenic de la molécule.

Si l'on dissout l'acide lui-même dans l'alcool méthylique et qu'on fasse réagir moins de Brome que la quantité théorique, on obtient, en fin de réaction, un mélange de dérivés mono et dibromé, difficiles d'ailleurs à séparer.

I. *Dérivé monobromé de l'acide p. aminophénylarsinique.* — *Technique de BERTHEIM* (28). — 10 grammes d'acide arsanilique sont dissous dans l'acide acétique à chaud, un refroidissement rapide précipite cette substance sous forme de fines aiguilles.

On ajoute au milieu réactionnel une solution de 4 grammes de Brome dans l'acide acétique, en agitant énergiquement à l'aide d'une turbine jusqu'à disparition de la teinte jaune.

On essore le précipité, puis on le lave à l'éther. Ce précipité est dissous dans une solution diluée de soude : à l'aide d'acide chlorhydrique on précipite le corps que l'on recueille alors à l'état pur.

Le rendement est de 47 %, calculé sur la quantité de Brome mise en réaction.

En alcalinisant les eaux résiduelles par l'ammoniaque, puis acidifiant légèrement par l'acide acétique, on recueille l'acide arsanilique qui n'a pas réagi.

Caractères. — Ce produit se présente sous forme d'aiguilles cristallines blanches, devenant roses facilement. Il ne fond pas, mais commence à se décomposer à 255°.

Ce corps est susceptible de se diazoter. Les diazoïques formés sont stables à l'ébullition.

Réaction d'identification. — La substance délayée dans l'eau est additionnée d'acétate de soude et de 3 naphtho-quinosulfonate de sodium. Le mélange porté à l'ébullition devient rouge. L'acide acétique ajouté, goutte à goutte, à la solution précipite le principe colorant rouge.

Technique proposée

La matière première est l'Atoxyl. Ce corps est traité comme nous l'avons indiqué dans l'exposé d'halogénéation par le procédé LEULIER.

L'Atoxyl, dont le poids moléculaire est 311, contient 217 d'acide aminophénylarsinique, soit : 69,77 %.

Nous avons essayé, au début de nos recherches, de provoquer les réactions dans des milieux plus ou moins dilués.

C'est ainsi qu'utilisant l'acide bromhydrique à 92 % : nous avons dissous 1 gramme d'Atoxyl, soit 0 gr. 6977 d'acide arsanilique pur dans 10 centimètres cubes d'eau distillée et 1 cc d'eau oxygénée à 7 volumes on a additionné la solution de XXX gouttes d'acide bromhydrique à 92 %.

La solution reste limpide durant quelques minutes, puis de fines aiguilles se forment et la cristallisation s'établit brusquement en donnant une masse blanche compacte. Au bout de 24 heures, après agitations répétées, on ne perçoit aucune odeur de Brome, mais une odeur rappelant celle de l'aldéhyde Benzoïque.

Le composé obtenu ne pèse que 0 gr. 106. Le rendement étant défectueux, nous avons eu recours aux proportions suivantes :

Atoxyl : 3 grammes, soit 2 gr. 093 d'acide p. aminophénylarsénique ;

H² O² à 7 vol. : 10 cc ;

HBr à 92 % : 3 cc.

donnent un rendement de 58,5 %.

ANALYSE.

Enfin utilisant l'acide bromhydrique à 48 %, nous procédons comme suit :

3 grammes d'Atoxyl sont entièrement dissous dans un ERLLENMEYER contenant 10 centimètres cubes d'eau distillée. A la solution, nous ajoutons 3 centimètres cubes d'acide bromhydrique à 48 % susceptible donc de dégager 1 gr. 41 de Brome.

L'acide arsanilique précipite puis se redissout, grâce à l'excès d'acidité du milieu.

Nous ajoutons, alors, lentement, et goutte à goutte, la solution étant parfaitement limpide, 2 centimètres cubes de Perhydrol.

La température du milieu s'élève lentement puis quelques fines aiguilles apparaissent. Le précipité augmente régulièrement et lentement. Au bout d'une heure environ, le volume du précipité semble rester constant. Nous laissons tout de même les éléments en contact pendant une durée minima de 24 heures. Au bout de ce temps, le précipité essoré est lavé à l'eau distillée froide jusqu'à ce que les eaux de lavage ne précipitent plus, après acidification à l'acide azotique par l'azotate d'argent N/10. Le dérivé séché pèse 2 gr. 80.

Les 3 grammes d'Atoxyl contenant 2 gr. 093 d'acide aminophénylarsinique pur, le rendement est donc sensiblement théorique. Notons que le corps est obtenu pur du premier jet, qu'il est inutile de le purifier par les solvants mentionnés par BERTHEIM.

L'analyse de ce dérivé nous a donné les résultats suivants .

1° Dosage du Brome : 1 cc $\text{NO}^3 \text{Ag}$ N/10 = 0 gr. 008 de Brome.

Prises	NO ³ Ag N/10	Br	Br %
0,1992	6,8	0,0544	27,3
0,226	7,84	0,0627	27,7
0,1552	5,34	0,0427	27,02

2° Dosage de l'arsenic (méthode sulfopерchlorique).

Prises	I N/10	As	As % trouvé
0,1884	12,25	0,0459	24,3
0,203	13,55	0,0508	25,03

3° Dosage de l'arsenic (méthode formulaire des hôpitaux militaires).

Prise d'essai : 0,155.

I N/10 : 20 cc 95.

As : $20,95 \times 0,001875 = 0,0393$.

As % : 25,35.

Dosage du brome par semi-micro BAUBIGNY (a)

Prise d'essai : 0,041 ;

NO³ Ag N/50 : 7,10 ;

Br : $7,10 \times 0,0016 = 0,01136$;

Br % : 27,7.

Or, les calculs nous indiquent que, pour un dérivé monobromé de l'acide p. aminophénylarsinique dont le P. M. est de : 296, le pourcentage d'As est 25,33 % ; celui de brome : 27,02. En récapitulant, nous avons :

(a) Résultats que nous a communiqués M. DENOYEL.

Bromée :

Br % trouvé	Br % calculé	Erreurs
—	—	—
27,02		0
27,3		+ 0,28
	27,02	
27,7		+ 0,68
27,7		+ 0,68

Arsenic :

As % trouvé	As % calculé	Erreurs %
—	—	—
24,20		— 1,03
	25,33	
25,05		— 0,28
24,30		1,03

Ce composé, cristallisé en fines aiguilles blanc-rosé, ne fond pas à 255°. Essai déterminé au bloc de MAQUENNE.

Nous avons donc pu l'identifier au dérivé monobromé de BERTHEIM.

Diazotation du corps. — Le composé est dissous dans de l'eau distillée acidulée à l'acide chlorhydrique : à cette solution est ajoutée quelques gouttes d'une solution aqueuse de nitrite de soude.

1° Une partie de cette solution est mélangée à une solution aqueuse ammoniacale de β naphtol. On obtient ainsi une coloration rouge. Cette coloration est stable à l'ébullition.

2° Une autre partie de la solution primitive chauffée à l'ébullition puis copulée au β naphtol dans les condi-

tions précédentes a donné encore la coloration rouge du diazoïque.

L'adjonction à la molécule d'un atome de brome confère au diazoïque une très grande stabilité.

Dérivé dibromé de l'acide p. amino phénylarsinique

Technique de BERTHEIM (28). — L'acide arsannique est dissous dans l'eau distillée et l'acide chlorhydrique.

La solution est énergiquement refroidie, tandis qu'un dispositif de turbine permet une agitation continue, on fait alors tomber goutte à goutte une solution d'hypobromite de sodium.

Le liquide se trouble dès le début de l'opération, puis apparaît un précipité rougeâtre qui se sépare rapidement du milieu réactionnel.

On continue l'addition de l'hypobromite jusqu'à ce qu'un échantillon prélevé dans les eaux-mères ne précipite plus par l'eau de brome.

Il est nécessaire d'utiliser dans ces conditions 10 à 20 % de la quantité de brome en plus, que ne l'exige le calcul indiqué par la réaction théorique.

Le précipité est essoré et lavé par une grande quantité d'eau distillée ; puis on le reprend par une solution diluée de soude, on chauffe jusqu'à commencement d'ébullition.

Le mélange est filtré, le filtrat est purifié par le noir animal et, dans la solution claire ainsi obtenue, on précipite le dérivé dibromé par l'acide chlorhydrique. Ce corps ne fond pas à 255°. Le rendement atteint 45,60 %.

Le résidu qui s'est trouvé insoluble dans la soude diluée a été repris par l'alcool méthylique et décoloré au noir animal. La solution obtenue abandonne par lente évaporation de longues aiguilles blanc rosé, dont le point de fusion (119°) et les propriétés indiquent la tribromoaniline 2-4-6.

Technique utilisée : Nous avons utilisé pour l'obtention de ce corps, de l'acide bromhydrique à 92 %, dans les proportions suivantes :

Atoxyl.	3 gr.
Eau oxygénée à 10 vol.	7 cc.
H Br à 92 %	3 cc.

Nous avons obtenu un composé répondant aux résultats analytiques du dérivé dibromé. Mais le précipité lavé et séché ne pesait que 2 gr. 070.

Nous avons amélioré ce rendement en employant :

Atoxyl.	3 gr.
Eau oxygénée à 10 vol.	25 cc.
H Br à 92 %	10 cc.

L'eau oxygénée obtenue par dilution au 1/10 du perhydrol dans l'eau distillée a servi de solvant à l'atoxyl. L'acide bromhydrique ajouté lentement a déterminé une précipitation de l'acide arsanilique puis une redissolution de ce corps. Tandis que s'élevait la température, tout s'est pris brusquement en masse, puis peu à peu, une redissolution partielle s'est manifestée par désagrégation de la masse. La température revenant à la température ordinaire, nous avons abandonné le mélange réactionnel pendant 24 heures. Le précipité

diminue de volume et le mélange prend une teinte jaune, tandis qu'on perçoit une odeur marquée de brome.

En dépit de l'agitation, le bromé ne s'absorbe plus, ce qui serait perçu par la décoloration du milieu.

Nous diluons le milieu afin de diminuer la concentration en acide. Il se produit une précipitation du corps bromé. Onessore et lave à l'eau distillée comme nous l'avons indiqué pour le dérivé monobromé.

Les eaux de lavage ont été recueillies et nous y avons recherché l'acide arsanilique qui n'aurait pas réagi. Par additions répétées de perhydrol, tandis que le brome colorait en rouge la solution, nous avons pu recueillir un précipité pesant 0 gr. 50 que nous n'avons pas analysé.

Le premier précipité essoré, lavé, séché, pesait 3 gr. 05 ; de son analyse, comme nous le montrerons plus bas, nous concluons que le dérivé est bien le dibromé.

C'est un corps cristallisé en aiguilles, lorsqu'on a eu soin de le purifier par solubilisation dans une grande quantité d'eau bouillante, puis brusque refroidissement ce qui amène sa précipitation.

Le rendement est de 83,3 %.

Semblablement au dérivé monobromé, la solubilisation de ce corps en milieu fortement acide nous a permis d'obtenir un dérivé diazoïque que nous avons copulé au β naphtol et qui présente la même stabilité que le dérivé obtenu à partir du monobromé.

L'analyse du dérivé dibromé nous a donné les résultats ci-contre.

1° Dosage du brome :

Prises en grammes	NO ³ Ag N/10	Br —	Br % trouvé	Br % calculé
0,186	9,95	0,0179	42,25	42,66 %
0,20	10,50	0,0840	42,00	

Les prises d'essai ont été effectuées sur le produit desséché pendant 24 heures dans le vide sulfurique.

2° Dosage de l'arsenic par la méthode sulfoperochlorique :

Prises d'essai en grammes	1 N/10 cc	As —	As % trouvé	As % calculé
0,1878	10,5	0,0393	20,96	20
0,171	9,5	0,0356	20,83	
0,2522	13,5	0,0506	20,07	

Brome :

	Br % calculé	Erreurs %
42,25	42,66	— 0,41
42	42,66	— 0,66

As :

	As % calculé	
20,83	20	+ 0,83
20,07		+ 0,07

Dérivé tribromé de l'aniline

Nous avons essayé d'obtenir par le procédé LEULIER un dérivé tribromé de l'acide aminophénylarsinique. Après plusieurs essais infructueux, employant les quantités suivantes de réactifs :

Atoxyl.	3 gr.
Eau distillée	20 cc.
H Br à 48 %	10 cc.
Perhydrol	2 cc.

nous avons ajouté à la fin de la réaction thermique 6 centimètres cubes d'eau oxygénée à 50 volumes obtenue par dilution au demi, du perhydrol. Au bout de 24 heures, nous avons obtenu un précipité blanc rosé pesant 3 gr. 320 que nous avons purifié en le dissolvant dans une grande quantité d'eau chaude, puis nous avons cherché à doser l'arsenic dans ce corps. Les différents dosages ne nous ont donné aucun résultat, l'arsenic semblait avoir disparu de la molécule organique.

Nous avons, par contre, retrouvé l'arsenic au moyen du réactif de BOUGAULT, dans les eaux-mères.

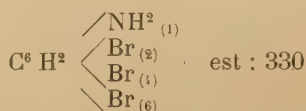
Nous avons alors dosé le brome dans le composé obtenu.

Prises —	NO ³ AgN/10 —	Br —	Br % —
0,2098	18,5	0,1480	70,2
0,198	17,6	0,1408	71,1

De plus, ce corps, contrairement aux autres dérivés, fond à 120°. Le point de fusion a été pris au bloc de Maquenne, soit par chauffage progressif, soit par fusion instantanée. Or, BERTHEIM signale qu'un dérivé obtenu dans les opérations qui l'ont conduit au composé dibromé est la tribromo-aniline 2-4-6, dont le point de fusion est 119° (28).

Nous avons donc pu identifier ce corps, par son point

de fusion d'une part, d'autre part par les dosages de brome. En effet, le poids moléculaire de la tribromo-aniline



Le brome s'y trouve au pourcentage de 72,7 %.

D'après les résultats précités, nous avons :

Br % trouvé	Br %	Erreurs %
70,2		— 2,5
	72,72	
71,1		— 1,6

Ce corps est entièrement soluble dans l'alcool méthylique, une solution évaporée à la température ordinaire a laissé précipiter de fines aiguilles d'un blanc brillant. fondant à la température de 119°, nous nous trouvons donc bien en présence du dérivé tribromé de l'aniline.

Bromuration de l'acide m. nitro p. oxyphénylarsinique

Le corps dont nous disposons est une poudre amorphe jaune sale. Il est insoluble dans l'eau distillée et très peu soluble en présence d'un excès d'acide.

Nous n'avons trouvé au Berichte aucune mention d'un dérivé bromé de ce corps.

Dans un Erlenmeyer de 120 centimètres cubes de capacité, nous avons introduit 2 gr. 63, soit environ le centième du P. M. d'acide nitro-oxyphénylarsinique que

nous avons dilué dans 5 centimètres cubes d'eau oxygénée à 7 volumes. A ce mélange, nous avons ajouté 2 centimètres cubes d'acide bromhydrique à 92 %. Nous avons obtenu un corps pesant 2 gr. 20, soit un rendement brut de 64,32 %.

Nous avons amélioré ce rendement en procédant comme suit : 2 gr. 60 d'acide sont délayés dans 10 centimètres cubes d'eau distillée. A ce mélange nous ajoutons 2 centimètres cubes d'acide bromhydrique à 48 %, susceptible de dégager 0 gr. 94 de brome et 2 centimètres cubes de perhydrol. Le mélange se prend en une masse d'un beau jaune clair homogène, nous agitons alors le mélange énergiquement, le brome ne se dégage pas, du moins ne le perçoit-on aucunement à l'odorat, et la température s'élève.

Le milieu réactionnel est abandonné durant 24 heures, au bout de ce temps, le produit est repris par une grande quantité d'eau distillée et essoré rapidement, le produit lavé dans les conditions précédemment indiquées à propos de l'atoxyl, puis séché donne un corps jaune amorphe, pesant 2 gr. 84, soit un rendement brut de 84,2 %.

Les eaux de lavages étant légèrement teintées de jaune, nous concluons qu'une faible partie de ce corps a été dissous.

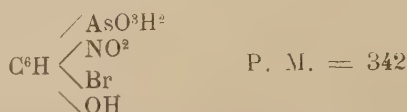
Le dérivé obtenu est repris par une grande quantité d'eau distillée et portée à l'ébullition. En refroidissant, nous recueillons un produit jaune brun cristallisé en paillettes fines et brillantes, pesant 2 gr. 38.

Chauffé brusquement ce corps déflagre, le chauffage

lent ne l'amène pas à fusion à 280°, température à laquelle il se décompose.

Les dosages du brome et de l'arsenic nous ont amené à l'identifier à un dérivé monobromé.

Effectivement, un semblable composé répond à la formule :



l'arsenic s'y trouve en proportion de 21,63 %,
le brome en proportion de 23,39 % ;
or, les résultats analytiques sont :

Brome :

Prises —	No ³ Ag N/10	Br. —	Br % trouvé	Br % théorique	Erreurs % —
0,2022	6,05	0,0484	23,93	23,39	+ 0,64
0,170	5,10	0,0408	24		+ 0,61

Arsenic :

Prises —	1 N/10 —	As —	As % trouvé	As % —	Erreurs % —
0,194	10,65	0,0399	20,5	21,63	— 1,13
0,155	8,30	0,0311	20,08	21,63	— 1,45

Nous avons essayé de déterminer le pourcentage d'arsenic à l'aide de la méthode du formulaire militaire :

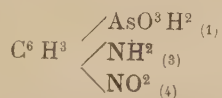
Prises —	1 N/10 —	As —	As % —	As % théorique	Erreurs —
0,1555	18,00	0,0337	21,7	21,39	+ 0,39

La méthode de Liebig à la chaux nous donne pour le brome :

Prises	NO ³ Ag N/10	Br	Br %	Br %	Erreurs
—	—	—	—	théorique	—
0,1510	3,9	0,0312	20,77	23,39	—3,32

Bromuration de l'acide m. nitro p. aminophénylarsinique

Ce corps qui répond à la formule :



est obtenu par nitration, à l'aide du mélange sulfonitrique, de l'acide arsanilique.

N'ayant à notre disposition qu'un faible échantillon de ce produit nous avons procédé à sa bromuration en employant le même protocole que pour l'acide précédent.

2 gr. 60 de cet acide sont délayés dans

5 centimètres cubes d'eau oxygénée à 20 volumes.

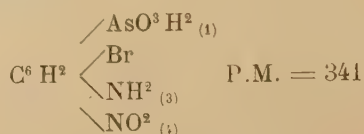
au mélange, nous avons ajouté :

2 centimètres cubes d'acide bromhydrique à 48 %.

Le mélange devient jaune et se prend en une masse compacte et amorphe, aucune odeur de brome n'est perçue, après agitation et repos de 24 heures, l'essorage nous permet de recueillir un composé jaune qui, lavé et séché, pèse 2 gr. 439 soit un rendement brut de 71,76 % nous n'avons pu améliorer ce rendement à cause du manque de matière première.

Nous n'avons pu qu'identifier chimiquement ce corps et n'avons pas recherché ses constantes physiques.

Le produit monobromé répond, en effet, à la formule



L'arsenic et le brome s'y trouvent respectivement dans les proportions de 21,99 % et 23,46 %.

L'analyse nous a donné les résultats suivants :

Dosage de l'arsenic (méthode formulaire)

Prises	I N/10	As	As %	As % théorique	Erreurs %
—	—	—	—	—	—
0,1555	17,1	0,0320	20,62	21,99	— 1,37

Dosage du brome (méthode BAUBIGNY)

Prises	NO ³ Ag N/10	Br	Br %	Br % théorique	Erreurs %
—	—	—	—	—	—
0,20	5,75	0,046	23	23,46	— 0,46

Chimiquement la constitution de ce corps répond donc à celle du dérivé monobromé.

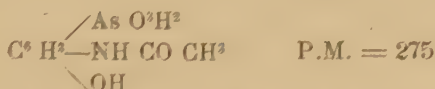
Nos essais ont porté ensuite sur une série de corps où la fonction aminée de l'acide phénylarsinique était libre ou bloquée.

Nous avons pu constater que ces corps ne se broment plus, soit qu'ils s'oxydent rapidement comme le stovarsol et l'acide oxanilarsinique, soit qu'aucune absorption de brome ne se manifeste.

Essai de bromuration du stovarsol

Comme pour les réactions effectuées au chapitre du dosage de l'arsenic, nous employions dans nos essais

le stovarsol acide, soit le 190 FOURNEAU répondant à la formule



2 grammes de stovarsol sont délayés dans 5 centimètres cubes d'eau oxygénée à 7 volumes ; à ce mélange nous ajoutons 3 cc d'acide bromhydrique à 48 %. Le milieu prend une teinte jaune hétérogène, qui brunit rapidement, le poids du corps obtenu est de 1 gr. 280.

D'autres essais ne donnent pas de rendement meilleur pour 2 gr. de stovarsol.

2 cc HBr à 48 %, 15 cc H² O² à 7 volumes, tandis que le mélange subit les mêmes variations de teinte, le corps obtenu pèse 0 gr. 520.

Nous avons tenté d'opérer en milieu plus dilué :

0,95 gr. de stovarsol	
1 cc	HBr 48 %
3 cc	H ² O ² à 7 volumes
10 cc	eau distillée

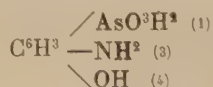
en ayant soin de diluer le stovarsol dans l'eau distillée et d'ajouter successivement et goutte à goutte l'acide bromhydrique puis l'eau oxygénée. L'oxydation du corps s'est manifestée aussi rapidement. Cependant, nous avons voulu titrer le brome dans un échantillon moyen.

Prises	NO ³ Ag N/10	Br —	Br % —	Br % théorique	Erreurs % —
0,214	4,55	0,03540	16,5	22,59	— 4,09
0,17	2,9	0,0232	13,6		— 8,99

Ces erreurs indiquent nettement que le produit ne s'est pas bromé régulièrement.

Ayant à notre disposition l'acide p. oxy m. aminophénylarsinique, nous avons pensé que la fonction aminée étant libre, nous pourrions parvenir à un résultat digne d'intérêt. Mais le corps mis en réaction dans les conditions générales de la méthode halogénéation employée a été rapidement oxydé quels que furent les essais.

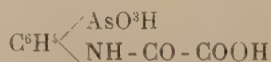
Le composé répondant à la formule :



se présente sous la forme d'une poudre amorphe et bien blanche, dès que ce corps a été introduit dans le mélange réactionnel, la teinte est devenue jaune, puis brune.

Essai de bromuration de l'acide oxanilarsinique

L'acide oxanilarsinique obtenu par action à chaud de l'acide oxalique sur l'acide arsanilique répond à la formule



ce corps est le dérivé de l'acide arsanilique nécessaire pour la préparation de l'acide p. aminométanitrophénylarsinique (P. 511, *Arch. Méd. M^{re}* T. LXXXI n° 6, décembre 24).

Son essai de bromuration a été fait dans les conditions suivantes. Le composé arsénical pulvérisé est introduit

dans un Erlenmeyer puis délayé dans l'eau oxygénée et l'acide bromhydrique. Le brome se dégage aussitôt et ne s'absorbe pas, la température du mélange s'élève, les proportions suivantes ont été essayées :

Acide oxanilarsinique....	1 gr.
HBr à 48 %.....	1 cc
H ² O ² à 7 volumes.....	2 cc
Eau distillée	5 cc

Essai d'obtention d'un arsénobromé

Les dérivés organiques à arsenic trivalent, étant des corps éminemment oxydables, nous n'avons pu songer à les bromer directement, mais ayant obtenu un dérivé bromé de l'acide p. oxy m. nitrophénylarsinique, nous avons pensé à le réduire suivant la méthode de FOURNEAU pour obtenir un arsénobenzol.

Réduisant au quart les proportions indiquées par FOURNEAU, nous avons utilisé les quantités suivantes de réactifs et suivi rigoureusement la technique préconisée par cet auteur :

A. monobromo nitro-oxyphénylarsinique	2 gr. 10
Chlorure de magnésium.....	5 gr. 50
Hydrosulfite de soude.....	27 gr. 50
Lessive de soude à 40 %.....	1 cc. 10

Manipulation. — Dans un matras d'un litre, on dissout le chlorure de magnésium dans 140 centimètres cubes d'eau, puis on ajoute l'hydrosulfite de soude qui se dissout rapidement.

On prépare, à part, une dissolution de l'acide nitré dans 50 centimètres cubes d'eau additionnés de 1,1 cen-

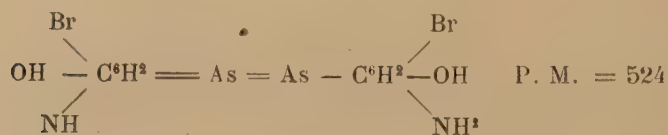
timètre cube de soude à 40 % ; on mélange cette solution à celle d'hydrosulfite ; on chauffe d'abord à 40° pour que le trouble formé se rassemble, on filtre rapidement et on chauffe la solution filtrée à 50 - 60°. L'arsénobenzol se sépare lentement sous forme d'une poudre jaune ; on essore et on lave avec de l'eau glacée.

Nous n'avons pas tenté la purification effectuée par solubilisation alcaline du produit obtenu, puis précipitation par acidification chlorhydrique du milieu.

Le corps obtenu dans ces conditions est jaune, mais en quantité tellement faible qu'il nous a été impossible de l'analyser.

Nous avons essayé d'obtenir l'arséno au moyen du réactif de BOUGAULT, à froid comme agent réducteur :

L'acide bromé a été dissous dans le réactif de BOUGAULT : 2 gr. d'acide pour 20 cc de réactif et abandonnés pendant 24 heures. Au bout de ce temps, nous avons ajouté 50 cc d'eau et avons recueilli un précipité jaune ; sur une partie nous avons fait des dosages d'arsenic à l'aide de la méthode sulfo-perchlorique. Tenant compte que l'arsénobromé aurait pour formule :

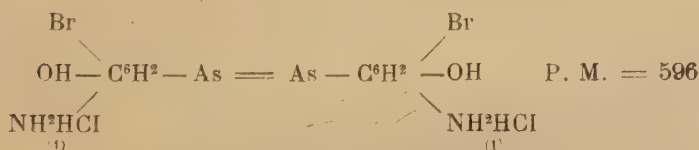


Prises —	I N/10 en cm ³	As —	As % —	As % calculé
0,1508	5,85	0,0219	14,4	.
0,1246	5,15	0,0193	15,5	28,82
0,1096	4,90	0,0183	16,78	

L'autre partie du précipité a été lavée à l'eau distillée puis à l'alcool-éther

Prises	I N/10	As	As %
0,0958	5,85	0,0219	22,9
0,1234	7,20	0,027	21,88

Le chlorhydrate d'un semblable composé répond à la formule :



Le pourcentage d'arsenic est de 25,12 %

Les erreurs seraient de :

As trouvé	As calculé	Erreurs
14,4		— 10,72
15,5		— 9,62
16,78	25,12	— 8,34
22,9		— 2,22
21,88		— 3,24

erreurs non acceptables.

SIXIÈME PARTIE

SOLUBILITÉ DANS L'EAU DES DÉRIVÉS BROMÉS DE L'ACIDE P. AMINOPHÉNYLARSINIQUE

La solubilité des dérivés mono et dibromé de l'acide arsantique est signalée sans précision par BERTHEIM.

Ces composés, dit-il, sont solubles dans les alcalis et les alcools méthyliques et éthyliques, difficilement solubles dans l'eau chaude et l'acide acétique. Insolubles dans l'acétone et l'éther. »

Nous avons recherché la quantité maximum de ces produits, susceptibles de se dissoudre dans une quantité connue d'eau distillée, ce qui nous permet d'exprimer la quantité maximum de ces produits solubles dans 100 centimètres cubes d'eau.

Dérivé monobromé. — (Les pesées sont effectuées par double pesée au moyen de la balance au 1/10^e de milligramme.) 1 gramme de ce dérivé est introduit dans un Erlenmeyer, nous ajoutons 40 centimètres cubes d'eau et agitons énergiquement, au bout de 48 heures de contact nous filtrons le mélange :

10 centimètres cubes du filtrat sont introduits dans un cristalliseur préalablement séché à 100°, puis refroidi à la température du laboratoire (15° à 17°) dans le vide

sulfurique. Le cristalliseur et son contenu sont portés à 100° dans l'étuve électrique, jusqu'au poids constant.

Résultats en grammes :

Tare du cristalliseur.....	20	— 5,2348
Tare après évaporation....	20	— 5,2205
Poids du précipité.....		0,0143
Soit 0 gr. 0143 %.		

Dosage par alcalimétrie : en présence d'alizarine sulfonate de soude. — 12 centimètres cubes du filtrat précédent ont été introduits dans un bécber préalablement lavé à l'acide chlorhydrique, à la potasse et rincé à l'eau distillée, puis à l'alcool-éther.

Nous avons ajouté 2 gouttes d'une solution saturée d'alizarine sulfonate de soude. La solution devenue jaune, a été neutralisée au moyen d'une solution N/100 de soude, jusqu'à obtention de la teinte chamois. Nous avons employé 5 cc 75 de la solution de soude.

Le poids moléculaire du mono-acide considéré étant de 296, la quantité dissoute est donc de :

$$0,00296 \times 5,75 = 0,01702$$

soit pour un cc 0,01702 : 12 = 0,001418 et pour cent cc 0 gr. 1418.

Acide dibromo-arsanilique. — Dans les mêmes conditions le dosage a donné par pesée :

Tare	20	4,166
Tare	20	4,163
Quantité dissoute dans 10 cc...		0,003 et
pour cent 0 gr. 03.		

Par alcalimétrie. — 10 cc du filtrat sont neutralisés par 0 cc 75 de soude N/100.

La quantité dissoute est donc de :

$$0,75 \times 0,00296 = 0,00230$$

soit pour cent : 0 gr. 023.

Le dérivé monobromé est donc 5 fois plus soluble que le dérivé dibromé.

ÉTUDE DE LA TOXICITÉ DES DÉRIVÉS OBTENUS

Nous avons étudié la toxicité des dérivés monobromés et dibromés de l'acide arsanilique, comparativement à celle de l'atoxyl.

KOHN ABREST signale, à propos de ce dernier corps, que la dose mortelle est de 0 gr. 07 par kilogramme d'animal.

Nous avons solubilisé les corps à étudier dans l'eau distillée à laquelle nous avons ajouté goutte à goutte une solution saturée de carbonate de soude jusqu'à dissolution complète du corps.

Nous avons pu, ainsi, utiliser 2 solutions de nos composés à 1 pour deux cents.

Ces solutions neutres au tournesol laissent percevoir une légère alcalinité à l'alizarine sulfonate de soude.

Nous les injectons sous la peau du ventre d'un cobaye soumis pendant plusieurs jours à un régime alimentaire normal.

Essais avec l'atoxyl. — A un cobaye de 580 grammes,

nous avons injecté 0 gr. 05 d'atoxyl, aucun symptôme ne s'est manifesté, le sujet s'alimente normalement.

24 heures après, nous avons injecté à nouveau 5 centigrammes d'atoxyl au même animal. Au bout de 24 heures, le train postérieur est nettement paralysé puis une heure après, la mort survient brusquement.

Nous voyons donc que la dose limite mortelle varie entre 0,05 et 0,10 d'atoxyl par kilo d'animal et nous prendrons comme chiffre moyen, celui cité par KOHN ABREST : 0 gr. 07, soit 0,049 d'acide arsanilique pur.

Essais du monobromé. — 5 centigrammes de ce composé ont été injectés à un cobaye de 0 kg 420, soit environ 12 centigrammes par kilogramme d'animal. Au bout de 12 heures, après paralysie postérieure, la mort survient.

2 centigrammes ont amené la mort d'un cobaye de 0 kg 255 en 24 heures.

3 centigrammes ont amené la mort chez un cobaye de 570 grammes après une paralysie qui a débuté 27 heures avant la mort.

Un cobaye de 645 grammes est mort trois jours après une injection de 1 cg. 5, soit 2 centigrammes 3 par kg.

Un cobaye de 530 grammes est mort en 12 heures à la suite d'une injection de 1 centigramme, soit environ 2 centigrammes par kg.

Un cobaye de 1 kg 095 ayant reçu 1,5 centigramme de produit est mort en 3 jours.

Dans les mêmes conditions un cobaye de 500 grammes a survécu à une dose de 0,5 centigrammes.

La dose limite mortelle paraît donc être entre 1 centigramme et 1 cg. 5 par kg d'animal.

Essai de l'acide dibromo-arsanilique. — Les solutions de ce produit étant faites dans les mêmes conditions que pour le dérivé précédent, nous avons suivi le même protocole pour les injections.

5 centigrammes injectés à un cobaye de 445 grammes ont amené des signes de paralysie puis la mort en 4 heures, soit 10 cg. 5 par kilogramme.

3 centigrammes injectés à un cobaye de 650 grammes ont donné la mort avec signes hémorragiques des viscères en 4 heures, soit 4,6 centigrammes par kilo d'animal.

1 centigramme injecté à un cobaye de 275 grammes l'a tué en 24 heures.

1 centigramme injecté à un cobaye de 645 grammes l'a tué en 48 heures, le foie présentait de nombreux points blancs, soit 1 cg. 5 par kg.

0 cg. 5 injecté à un cobaye de 670 grammes ne le tue plus, soit 0 cg. 70 par kilogramme d'animal.

La dose mortelle est vraisemblablement aux environs de un demi-centigramme de produit par kilogramme d'animal.

En résumé l'acide arsanilique est toxique à la dose d'environ 5 centigrammes par kilogramme d'animal.

Le dérivé monobromé à celle de 1 centigramme par kilogramme.

Le dérivé dibromé à une dose inférieure à 1 centigramme par kilogramme.

Une injection de 2 centigrammes d'acide monobromé p. oxy m. nitrophénylarsinique à un cobaye de 530 gr. ne l'a pas tué. Cet animal n'a semblé aucunement indisposé il s'est alimenté très normalement après l'injection.

Il semble donc qu'à la dose de 4 centigrammes par kilogramme d'animal ce produit ne soit pas mortel pour le cobaye

CONCLUSIONS

I. — La minéralisation à l'aide du mélange sulfoperochlorique permet, dans certains cas, de retrouver tout l'arsénic sous forme d'acide arsénique.

II. — Le dosage iodométrique de l'acide arsénique par la méthode de ROSENTHALER, modifiée ou non, donne des résultats satisfaisants. Cependant, les erreurs sont très réduites lorsque l'on utilise le protocole précisé par FLEURY.

III. — La méthode de LEULIER nous a permis de préparer, avec des rendements excellents, les dérivés mono et dibromés de l'acide para-aminophénylarsinique. Un excès de réactifs conduit à la tribromoaniline.

IV. — A l'aide de cette méthode, nous avons préparé les dérivés mono-bromés de l'acide 3 nitro 4 oxy 1 phénylarsinique et de l'acide 3 nitro 4 amino 1 phénylarsinique.

V. — Nos résultats ont été négatifs en ce qui concerne le stovarsol, l'acide oxanilarsinique et l'acide para-oxy-méta-aminophénylarsinique.

VI. — La toxicité des dérivés bromés de l'atoxyl va en croissant du monobromé au dibromé.

Le Président de la thèse,

ALBERT LEULIER.

Vu :

Le Doyen,

JEAN LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 4 mai 1929.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

JOSEPH GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) WEYL, traduction CORNUBERT. — Les méthodes de la chimie organique, 779-779, Dunod Edit., Paris 1921.
- (2) A. LEULIER. — Contribution à l'étude de quelques emplois chimiques de l'eau oxygénée. (Thèse Pharm. Sup. Lyon 1923.)

A. LEULIER. — Sur quelques dérivés chlorés et bromés obtenus à l'aide du mélange des hydracides correspondants et de l'eau oxygénée. *Bull. Soc. Chim.*, 1914, t. xxxv, p. 1325.

A. LEULIER. — La bromuration du paranitrophénol, *Bull. Soc. Chim.*, 1926, t. xxxix, n° 1, p. 29.
- (3) A. LEULIER et PINET. — Chloruration et bromuration des acides oxybenzoïques à l'aide du mélange hydracide, eau-oxygénée, *Bull. Soc. Chim.* (4), 1927, t. xli, p. 1362.
- (4) PINET. — Sur une nouvelle méthode de chloruration et de bromuration des acides oxybenzoïques. Préparation de quelques dérivés halogénés, à l'aide du mélange hydracide-eau oxygénée (Thèse doct. pharm., Lyon 1927).
- (5) A. LEULIER. et DINET. — Bromuration de l'acide p. amino-benzoïque et de ses éthers éthylique et butylique, *Journal de Pharm. et Chim.*, 8° S., t. viii, n° 2, p. 57, 1927.
- (6) DINET. — Contribution à l'étude de l'halogénéation de quelques corps aromatiques, par le mélange hydracide-eau oxygénée (Thèse doct. pharm. Lyon, 1929).
- (7) DENOYEL. — Contribution à l'étude de la bromuration de la novocaïne et de quelques alcaloïdes par le mélange hydracide-eau oxygénée (Thèse doct. pharm. Lyon, 1929).
- (8) MEYER. — Analyse et détermination de la constitution des composés organiques.
- (9). H. BAUBIGNY et G. CHAVANNE. — Sur un nouveau procédé pour le dosage des corps halogènes dans les composés organiques, *Bull. Soc. Chim.*, 1903 (I), p. 807.
(II) Cas du chlore et du brome, *Bull. Soc. Chim.*, 1904. (I) p. 396.
- (10) FLEURY. — *Bull. Soc. Chim.*, xxvii, xxviii, juillet 1920.
- (11) MOUNEYRAT. — *Arsenic organique*, Paris 1904, p. 67.
- (12) LEHMANN. — *Apoth. Zeit.* 1912, t. xxvii, p. 545.
LEHMANN. — *Arch. de Pharm.*, cclv, p. 305, 1917.

- (13) FARGHER. — *Journ. Chim. Soc.* t. LXV, p. 982, 1919.
 - (14) GENEUIL. — D'après DENIGES, p. 315, Paris 1920, Maloine et Fils, éditeurs.
 - (15) KOHN-ABREST. — *Cr. Ac. Sc.*, décembre 1920.
 - (16) FOURNEAU. — Préparation de médicaments organiques, Paris 1921, Baillière et fils, éditeurs.
 - (17) LEULIER et FOUILLOUZE. — *Bull. Soc. Pharm.*, xxxii, 129, mars 1925.
 - (18) ROSENTHALER. — *Arsensaure bestimmung*. Ztschr. für. An. Chim. 1906, t. XLV, p. 596.
 - (19) FLEURY. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1920, t. XXI, p. 390.
 - (20) FLEURY. — *Bull. Soc. Chim.*, t. XXVII-XXVIII, p. 490, 1920.
 - (21) GOOCH-BROWNING. — D'après FLEURY, *Journ. Pharm. et Chim.*, 1920, t. XXI, p. 390.
 - (22) LEMATTE, KAHANE et BOINOT. — Dosage des minéraux contenus dans les principaux organes utilisés en opothérapie, *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1927, t. v, p. 325.
 - (23) A. LEULIER, L. VELLUZ et H. GRIFFON. — Sur le microdosage du potassium dans les milieux biologiques, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1928, t. x, n° 9, p. 1238, 1247.
 - (25) A. GAUTIER. — D'après FONZES-DIACON, *Traité de Toxicologie*.
 - (26) DE MYTTENEARE. — D'après LEBEAU, *Traité de pharm. chimiq.*, t. II, Masson, éditeur, Paris 1929.
 - (27) FOURNEAU. — Dérivés organiques de l'arsenic, *Bull. Soc. Pharmacologique*, 1920, p. 529, 543.
 - (28) BERTHEIM. — *Ber chem. Gesell.*, t. XLIII, p. 529, 1910.
 - (28) BERTHEIM. — *Ber chem. Gesell.*, t. XLI, p. 1859, 1908.
 - BAILLY. — *J. de Pharm. chim.*, juillet 1929.
 - MOREAU. — *Archives de Médecine et de Pharm. militaire*, tome LXXXI, n° 6, p. 745, 1924.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	11
PREMIÈRE PARTIE	17
DEUXIÈME PARTIE	21
TROISIÈME PARTIE. — <i>Dosage du brome</i>	25
QUATRIÈME PARTIE. — <i>Dosage de l'arsenic</i>	31
CINQUIÈME PARTIE. — <i>Préparation de quelques dérivés bromés d'acides phénylarsiniques :</i>	
I. — Atoxyl monobromé	53
II. — Atoxyl dibromé	59
III. — Tribromo-aniline.	62
IV. — Acide m. nitro p. oxyphénylarsinique	64
V. — Acide m. nitro p. aminophénylarsinique. . . .	67
Essais de bromuration du stovarsol.	68
Essais de bromuration de l'acide oxanilarsinique.	70
SIXIÈME PARTIE	75
Solubilité aqueuse des dérivés bromés de l'Atoxyl . .	75
Essais de toxicité des dérivés bromés de l'Atoxyl . .	77
CONCLUSIONS	81
BIBLIOGRAPHIE	83

IMPRIMERIES RÉUNIES

33-35, RUE RACHAIS, LYON
